ITEM 104 : SYNDROME PARKINSONIEN

MALADIE DE PARKINSON

- Prévalence = **2,5/1000**, début en général > 60 ans, mais possible à tout âge (10% < 40 ans), 2e cause de handicap moteur chez le sujet âgé. H : F = 1,5:1

Physiopath

- Perte progressive des neurones dopaminergiques de la **voie nigro-striatale** : perte de **50 à 60%** des neurones avant la survenue des signes moteurs parkinsoniens
- Processus dégénératif touchant aussi d'autres **fonctions motrices** (signes axiaux) et **non motrices** (troubles cognitifs)
- Présence de **corps de Lewy** : **inclusions intra-neuronales** contenant des **agrégats anormaux d'α-synucléine**

→ Etiologie inconnue, mais plusieurs facteurs génétiques et environnementaux identifiés : âge, exposition aux pesticides, mutations autosomiques récessives ou dominantes (15% des Parkinsons, dont 50% des patients < 40 ans)

Diagnostic

C

Symptomatologie initiale

TRIADE PARKINSONIENNE

= Manifestations **unilatérales** ou **asymétriques** (persistant lors de l'évolution)

Tremblement de repos

= Pathognomonique, mais absent chez **1/3** des patients
- Présent au repos, disparaît au mouvement volontaire, lent (4-6 Hz)
- Touche les membres, les lèvres et/ou le menton, unilatéral ou asymétrique
- Aggravé par les émotions et le calcul mental

Hypertonie plastique

- **Raideur des extrémités** ou **de la nuque**, prédominante sur les fléchisseurs
- **Résistance constante** à la mobilisation passive, cédant par à-coups, en « tuyau de plomb », avec **phénomène de roue dentée**, sensibilisé par la **manœuvre de Froment** (mouvement volontaire du bras controlatéral)

Akinésie Bradykinésie Hypokinésie

- **Akinésie** = ralentissement à l'initiation des mouvements
- **Bradykinésie** = ralentissement à l'exécution des mouvements
- **Hypokinésie** = diminution de l'amplitude des mouvements

Manifestations

- **Marche lente, à petits pas**, avec **perte du ballant des bras**
- **Gêne à l'écriture** (micrographie), à la **réalisation des activités de la vie quotidienne** (se raser, manger…), **ralentissement des gestes alternatifs rapides** (opposition pouce-index, battre la mesure…),
- **Pauvreté des mouvements spontanés** (clignement des yeux…)
- **Hypomimie, voix monocorde et monotone**

Syndrome akinéto-rigide

= En l'absence de tremblement de repos : aspect trompeur rhumatologique (**raideur de membre, périarthrite scapulo-humérale**) ou neuropsychique (ralentissement dépressif)

Autres signes précoces

→ Peuvent précéder les troubles moteurs de plusieurs années
- **Déficit de l'odorat** (atteinte du noyau du I)
- **Trouble du comportement en sommeil paradoxal** (rêves animés, actes agressifs)
- **Constipation**

Signes non moteurs

- **Troubles cognitifs et comportementaux (hallucinations, délires)**
- **Dépression, apathie, anxiété**
- **Douleurs**
- Dysautonomie **: constipation, urgenturies, hypotension orthostatique**
- **Troubles du sommeil et de la vigilance**

DD

→ « Drapeaux rouges » devant faire évoquer un diagnostic différentiel (« syndrome parkinsonien + »)
- Absence de réponse prolongée au traitement dopaminergique
- Progression rapide avec chutes précoces
- Signes précoces : **atteinte cognitive, dysautonomie** (**incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère**)
- Signes neurologiques : **syndrome pseudo-bulbaire** (**dysarthrie, dysphagie**) **syndrome cérébelleux, atteinte pyramidale, troubles oculomoteurs, signes corticaux** (**apraxie, aphasie, troubles sensitifs**)

<table>
<tr><td></td><td>PC</td><td colspan="2">➞ Le diagnostic est clinique face à une forme typique > 40 ans : tremblement de repos caractéristique, asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne, normalité de l'examen neurologique, absence de facteur iatrogène
➞ Le diagnostic est confirmé par la nette réduction des signes moteurs sous traitement dopaminergique
➞ A confirmer systématiquement par l'avis d'un neurologue avant initiation du traitement
- Sujet < 40 ans : IRM cérébrale, bilan du cuivre ➞ exclure une maladie de Wilson
- Suspicion d'une autre cause de syndrome parkinsonien (« drapeaux rouges ») : IRM cérébrale
- DAT-scan® (marquage des terminaisons dopaminergiques) : DD de tremblements mixtes (attitude, action, repos)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">TTT initial</td><td rowspan="2">L-dopa</td><td colspan="2">= Précurseur de la dopamine (transformation intracérébrale par la dopa-décarboxylase DCC) : traitement le plus efficace et le mieux toléré, agissant surtout sur l'hypertonie et l'akinésie
- Associé à un inhibiteur périphérique de la DCC (↘ les effets indésirables) : carbidopa ou bensérazide
- Prise à distance des repas (1h avant) : compétition d'absorption avec les acides aminés neutres</td></tr>
<tr><td>Précautions</td><td>- EI : nausées, vomissements, dyskinésie bucco-faciale, athéto-chorée, hypotension orthostatique, troubles psychiques
- Surdosage : cauchemars, syndrome confusionnel, hallucinations, délire
- CI : délire hallucinatoire, IDM récent, insuffisance cardiaque, trouble du rythme (ECG préthérapeutique), association aux neuroleptiques, ulcère gastroduodénale en poussée
- Interactions médicamenteuses : neuroleptique, antihypertenseur central, vitamine B6 à forte dose, pansement gastrique, IMAO non sélectif (risque d'HTA brutale), fluothane ou cyclopropane en anesthésie (trouble du rythme)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Agoniste dopaminer-gique</td><td colspan="2">= Action direct sur les récepteurs dopaminergiques : par voie orale ou transdermique, action un peu moins puissante que la L-dopa, moins bien toléré, agissant surtout sur l'hypertonie et l'akinésie
- Molécule : - Non ergoté (à privilégier) : pramipéxole, ropinirole, rotigotine, piribédil, apomorphine
- Ergoté : bromocriptine, lisuride
➞ L'utilisation en début de maladie retarde la survenue des complications motrices</td></tr>
<tr><td>EI</td><td>- Nausées, vomissements
- Troubles du comportement (15%, réversible à l'arrêt) : jeu pathologique, troubles alimentaires, achats compulsifs, hypersexualité…➞ arrêt ou diminution de posologie</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- IMAO-B (inhibiteurs de la monoamine oxydase type B ➞ ↗ dopamine) : rasagiline, sélégiline
- ICOMT (inhibiteurs du catéchol-O-méthyltransférase ➞ prolonge l'action de la L-dopa) : entacapone
- Agoniste dopaminergique mineur = piribédil : parfois utilisé en cas de tremblement prédominant</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Stratégie</td><td colspan="2">➞ En l'absence de retentissement moteur, le traitement médicamenteux n'est pas indispensable</td></tr>
<tr><td>< 65-70 ans</td><td>- Agoniste dopaminergique LP ou IMAO-B en monothérapie
- Co-prescription de dompéridone = antagoniste dopaminergique ne passant pas la barrière hémato-encéphalique : atténue les effets 2ndr périphériques (nausées, vomissements)
- Si contrôle insatisfaisant : ↗ posologie d'agoniste dopaminergique, association avec L-dopa ou IMAO-B
- TTT par L-DOPA d'emblée avec inh de DDC possible : surtout en cas d'handicap moteur et d'altération de la qualité de vie qui doivent être évalués au cas par cas : proposer progressivement 3 à 4 prises par jour (1/2vie courte) avant les repas
- Anticholinergique (obsolète) : patient jeune avec tremblement malgré le traitement dopaminergique</td></tr>
<tr><td>> 65-70 ans</td><td>- L-dopa avec inhibiteur de la DDC d'emblée en monothérapie ou IMAO-B
- Co-prescription de dompéridone
- Si contrôle insatisfaisant : ↗ L-dopa ou association avec IMAO-B</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="2">- Progression des lésions : phase diagnostique, puis phase de bon contrôle moteur sous traitement (« lune de miel »)
- Suivi global : échelle UPDRS (Unifed Parkinson Disease Rating Scale), échelles spécifiques (MMS…)</td></tr>
<tr><td>Phase des complications motrices du traitement dopami-nergique</td><td colspan="2">= 4 à 5 ans après le début de la maladie en moyenne (plus précoce en cas de début jeune) :
- Akinésie de fin de dose : apparition de signes parkinsoniens avant la prise suivante (↘ durée d'action de la L-dopa par perte progressive de la capacité de stockage cérébrale), jusqu'à une durée d'action correspondant à la demi-vie (60-90 minutes) dans les stades avancés
- Akinésie de nuit et du petit matin : crampes des mollets et orteils, difficulté pour se tourner au lit
- Phénomène « on/off » : passage brutal d'un état non parkinsonien à un état parkinsonien sévère
- Dyskinésie de milieu (ou de pic) de dose : mouvements involontaires, notamment choréiques des membres et du tronc, survenant à la phase d'efficacité maximale du traitement
- Dyskinésie biphasique : mouvements involontaires, plutôt dystoniques des MI (souvent douloureux) lors de la transition entre état parkinsonien et non parkinsonien (début/fin de dose)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="4">Phase du déclin moteur et cognitif</td><td colspan="2">= Non sensible au traitement dopaminergique</td></tr>
<tr><td>Signes moteurs axiaux</td><td>- Dysarthrie et dysphagie
- Troubles de la marche : enrayement kinétique (freezing), festination (brutal emballement de la marche, qui devient incontrôlable, avec risque de chute)
- Troubles de la posture : triple flexion, camptocormie (flexion du tronc en avant), syndrome de Pise (flexion latérale du tronc)
- Trouble de l'équilibre postural avec chutes en arrière</td></tr>
<tr><td>Troubles cognitivo-comportementaux</td><td>- Syndrome dysexécutif
- Démence = 30% des patients, dont 80% après 15 à 20 ans d'évolution
- TTT dopaminergique : hallucinations, voire délire (notamment paranoïaque)</td></tr>
<tr><td>Dysautonomie</td><td>- Hypersialorrhée - Hypotension orthostatique
- Constipation - Troubles vésicosphinctériens: impériosités mictionnelles</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT des stades avancés</td><td>Fluctuations motrices</td><td colspan="2">- Fractionnement de la L-dopa (rapprochement des prises)
- Association à un agoniste dopaminergique (ou ↗ posologie si déjà associé), un ICOMT ou un IMAO-B
- Apomorphine IM (agoniste dopaminergique) à s'injecter en cas de blocage sévère</td></tr>
<tr><td>Dyskinésie</td><td colspan="2">- ↘ posologies de L-dopa et fractionnement si dyskinésie de milieu de dose
- Amantadine : effet antidyskinétique par action antiglutamatergique</td></tr>
<tr><td>Fluctuation/ dyskinésie sévère</td><td colspan="2">- Stimulation haute fréquence du noyau sous-thalamique ou du pallidum interne : chez les patients < 70 ans avec des complications motrices sévères ou un tremblement handicapant sous traitement bien conduit, en l'absence de troubles sévères cognitifs ou du comportement
- Autre : pompe d'apomorphine en SC, application intra-duodénale continue de L-dopa via gastrostomie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TTT stades avancés</td><td>Signes non moteurs</td><td colspan="2">- Hallucinations, délire :
. Suppression progressive des antiparkinsoniens en dehors de la L-dopa
. Traitement par clozapine si persistant (risque d'agranulocytose)
- Démence : anticholinestérasique
- Dysautonomie :
. Hypotension orthostatique : RHD, bas de contention, midodrine ou fludrocortisone
. Impériosités mictionnelles : anticholinergique (chlorure de trospium, oxybutinine)
- Troubles du sommeil : somnifères, clonazépam si trouble du comportement en sommeil paradoxal</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td colspan="2">- ALD
- Reconnaissance maladie professionnelle chez les sujets exposés aux pesticides
- Orthophonie : rééducation de la dysarthrie et de la déglutition
- Kinésithérapie : gymnastique quotidienne, travail de l'équilibre postural, apprentissage des transferts…
- Intérêt d'une activité physique voire sportive</td></tr>
</table>

AUTRES SYNDROMES PARKINSONIENS

Iatrogène

Neuroleptique

= **Neuroleptique à but psychotrope** ou **neuroleptique caché** = **antiémétique** (**métoclopramide, métopimazine)** ou **sédatif** (**alimémazine)**
- **Syndrome parkinsonien** plutôt symétrique, parfois asymétrique
- **Tremblement** plutôt postural ou d'action (tremblement de repos authentique moins fréquent)
- Ne répondant pas au traitement dopaminergique

TTT
- **Arrêt du neuroleptique** si possible → parfois persistant malgré arrêt
- **Substitution par clozapine** (neuroleptique atypique avec peu d'effets extra-pyramidaux) avec surveillance étroite de la NFS (risque d'agranulocytose)

Autres

= **Inhibiteur calcique** type **flunarizine** (anti-migraineux), **antidépresseur, amiodarone, lithium, valproate**

Dégénératif atypique

ATROPHIE MULTI-SYSTEMATISÉE

- **Syndrome parkinsonien** asymétrique
- **Syndrome cérébelleux**
- **Dysautonomie** sévère
- **Irritation pyramidale**

→ **Syndrome de Shy-Drager =** dysautonomie au 1er plan avec trouble de sécrétion lacrymale, salivaire, sudation

PARALYSIE SUPRA-NUCLÉAIRE PROGRESSIVE

- **Syndrome parkinsonien** axial et symétrique
- **Paralysie des mouvements oculaires** de la **verticalité**
- **Troubles de l'équilibre postural** avec **chutes** précoces
- **Troubles cognitifs** précoces : **apathie, syndrome dysexécutif, démence**
- IRM : atrophie du mésencéphale

DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE

- **Syndrome parkinsonien** asymétrique
- **Myoclonie, dystonie distale des extrémités**
- **Signes corticaux** : **apraxie, aphasie, troubles sensitifs**
- « **Main capricieuse** » ou « **étrangère** »

DÉMENCE À CORPS DE LEWY

- **Syndrome parkinsonien** asymétrique
- **Troubles cognitifs** et **démences** précoces**,** fluctuants
- **Hallucinations spontanées**
- **Hypersensibilité aux neuroleptiques**

Autres

Syndrome parkinsonien vasculaire

= **Lésions vasculaires multiples** touchant les noyaux gris centraux : confirmée à l'IRM cérébrale
- **Syndrome parkinsonien** plutôt **symétrique**, peu sensible aux traitements dopaminergiques, prédominant aux membres inférieurs (*lower body parkinsonism* : **marche** avec ***freezing*** précoce)
- **Syndrome pseudo-bulbaire**

Maladie de Wilson

Physiopathologie :
- Mutation du gène ATPB7 sur le chromosome 13 : déficit de l'ATPB7 —> accumulation hépatique de cuivre.
- Si déficit ATPB7 le cuivre n'est plus incorporé dans la céruléoplasmine (transport intrahépatique) —> **diminution sérique de céruléoplasmine et total du cuivre**; mais **cuivre libre augmente** (non lié à la céruléoplasmine).

Signes cliniques :
- **Atteinte hépatique** : hépatomégalie, hépatite aiguë, cirrhose progressive
- **Troubles neurologiques** : **syndrome parkinsonien**, **tremblement postural** et **intentionnel** (« en battement d'aile »), **dystonie focale** (« rire sardonique ») ou **généralisée**, **troubles cérébelleux**
- **Troubles psychiatriques** : changement du comportement, altération des performances scolaires
- **Examen à la lampe à fente** : **anneau de Kayser-Fleischer**

Investigation :
- **IRM cérébrale** : hypersignal en T2/FLAIR des noyaux gris centraux et/ou du cervelet
- **Bilan du cuivre** : cuivre sérique libre augmenté, cuivre sérique total et céruléoplasmine abaissés, cuivre urinaire sur 24h augmenté
- Test génétique après arguments

Traitement :
- **Chélateur** (D-pénicillamine, trientine) ,
- **Réduction de l'absorption intestinale du cuivre par acétate de zinc** (à vie),
- Transplantation hépatique si forme fulminante.

→ **Tout mouvement anormal involontaire ou syndrome parkinsonien précoce < 40 ans doivent faire évoquer une maladie de Wilson**